

なので、日常の放射線健康管理に役だてることはできない。

K. 職業上の被曝による白血病

造血臓器・組織に対する放射線障害のなかで、最も重篤なものは白血病である。

白血病は、放射線による確率的影響の代表と目されるものである。したがって、検討対象となる科学的情報が豊富であり、それを巡っての論議も多い。人体の放射線影響としての位置づけはきわめて重要である。しかし、産業医学の臨床面から眺めた場合の意義は、必ずしも大きくはない。言い換えると、疫学的観点からは論議および検討の対象となりうるが、個々の症例を対象とする臨床的立場から眺めると、直接の対象とするには幾多の問題が残されている。このような視点からの主な問題点を以下に述べる。

- (1) 放射線被曝によって白血病の発生が有意に増加することを示す事実が存在する。放射線による発癌が立証されている代表的な疾病である。
- (2) 放射線被曝によって誘発された白血病と、その他の原因で発生した白血病とは区別（鑑別）できない。
- (3) 放射線による白血病誘発に関しては、放射線防護の立場からは、しきい線量（これ以下であれば白血病を誘発しない線量）は存在しないという仮定がとられている。
- (4) 放射線作業に従事した経験のある白血病症例については、過去の職業上の被曝との因果関係がなんらかの形で問題とされる可能性があるものと考えておくべきである。

最後の項目には特に留意する必要がある。労災補償法に基づく業務上疾病の認定および国家公務員災害補償法に基づく公務上疾病の認定に際しての基準が、①潜伏期、②被曝線量、および③診断名の3点に注目して設定されており、その解釈ならびに適用について、いろいろな観点から議論を呼んでいる。

(吉澤康雄)

2. 鉛

鉛は紀元前4000年から今日まで広く使用されている金属で、鉛中毒も Hippocrates (B. C. 370) の時代より、疝痛、便秘、蒼白、麻痺、視力障害などの症状の記録が残されている。B. C. 末期から16世紀までは記録が乏しいが、17世紀以降粗造酒による鉛疝痛（蒸留器から鉛が溶出する）や陶器師と画家の職業性鉛中毒などの文献がみられ、19世紀になると鉛による貧血の多くの症例が報告¹⁾されている。さらに、Garrod (1892)²⁾がポルフィリン尿、Behrend (1899) が好塩基斑点赤血球、Vigliani と Angeleri (1936) が赤血球プロトポルフィリンについて報告³⁾し、鉛と造血器障害との関係がいつそう明確になった。一方、ポルフィリンおよびヘムの化学・生化学も1910年ごろから進展し、鉛貧血の機序の仮説として溶血説やヘム合成阻害説が提示されて鉛によるヘムの代謝、造血器障害の研究がさらに活発となって今日に至っている。

職業病としての鉛中毒は、19世紀末のヨーロッパでは万人の単位で発生したが、20世紀初めにはイギリスで1,000人前後、1970年ごろにはイギリス(1970年)で70人、西ドイツ(1969年)で443人、スウェーデン(1969年)61人、フィンランド(1971年)58人のように減少し、現在はさらに少なくなつて、亜臨床レベルの中毒(subclinical lead poisoning)が注目されている。

わが国では、鉛粉の製造が692年に始められたが、はっきりした鉛中毒の記録はなく、ようやく大正末期(1924年)に蓄電池工場の例が初めて鯉沼によって報告⁴⁾された。その後、印刷工、船舶解体工をはじめ多くの職種に鉛中毒が発生するようになった。

最近、業務上として認定された鉛中毒は1965～69年5年間に96人、1971年に24人、1978～81年の4年間に64人で、欧州とほぼ同じ状態と

いえる。このように業務上の認定患者数は年間20人前後以下にまで減少してきたが、届出のない患者や境界例はその数倍、なんらかの代謝異常などを示す労働者も1,500人以上存在し、鉛中毒が今日もなお頻度の高い職業性疾患であることを示している。

非職業性の鉛中毒は、外国における密造酒による中毒、特にアメリカなどでの小児の異食症(pica)による中毒(ペンキ片など鉛含有異物を経口摂取する)があるが、わが国では大正時代に粉おしろい(塩基性炭酸鉛)による乳児の脳炎が発生したほか、ほとんど報告がない。環境汚染や食品による低濃度鉛曝露は、近年改善がみられるものの、今なお世界的に関心もたれている。

A. 性質・代謝

a. 性質

金属鉛は、原子量207.21、比重11.34、融点327.4℃、沸点1,750℃のやや青みを帯びた灰白色の軟らかい金属である。空気中で酸化されやすく、黒みを帯びた亜酸化鉛(Pb₂O)の被膜が生じる。

金属鉛あるいは鉛合金を加熱融解すると、約500℃から鉛の蒸気が発生する。蒸気圧は、たとえば527℃では0.000033 mmHg、636℃で0.001 mmHg、808℃で0.08 mmHgとなり、これに対応する気中鉛濃度は、それぞれ0.37、11.3、900 mg/m³(25℃)となる⁵⁾。蒸気は、空気中の酸素によりただちに酸化されて酸化鉛の微細粒子(鉛フェーム)を形成する。したがって、500℃以上に加熱する工程のある作業では、フェームや蒸気の発生量が多くなり、中毒の危険性も高くなる。

鉛化合物は、酸化鉛をはじめ塩化物、硫化物など30種以上が産業界で広く用いられている。鉛地金の消費量は、全世界で年間500~600万トン(日本、約40万トン)、そのうち約40%が蓄電池産業、約20%が石油産業、約10%が塗料、顔料などに使用されている。

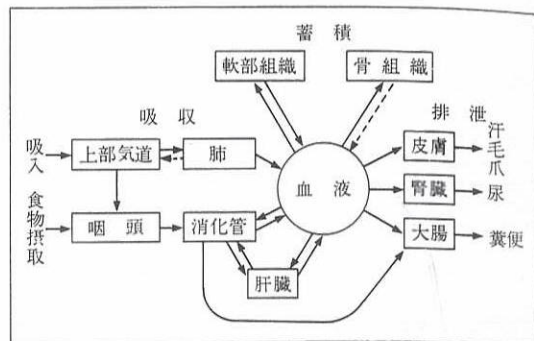


図 VII-2 生体における鉛の移動

b. 吸収・排泄・蓄積

鉛は呼吸器と消化器から吸収され、血液、肝臓、腎臓、筋肉、骨髄、骨などに移行分布し、尿、糞便、汗などから排泄される⁶⁾(図 VII-2)。

職業性鉛曝露における主な侵入経路は呼吸器で、空気中の鉛濃度や鉛粒子の物理・化学的性状(大きさ、形、密度、溶解度)および呼吸状態などによって肺への沈着部位や沈着量が異なるが、0.1~1.0μmの粒子を中心に吸入鉛粒子の40~50%が気道および肺胞に沈着する。0.1μm以下の粒子の90%は肺胞に達し、そのほとんどは血液および肺実質に吸収される。沈着粒子の肺内滞留時間は短く、24時間以内に約80%が血中その他に移行する。消化管からは、成人で飲食物から50~200μg/日摂取されるが、吸収されるのはその5~15%である。食品中にCa²⁺、リン、蛋白質が少ないとき、また小児は成人より消化管吸収が大である。

体内鉛の組織間分布には、速やかに平衡状態に達する rapid exchange pool (赤血球、血管外液、一部の軟部組織)、slow exchange pool (筋肉、肝臓、腎臓などの軟部組織および骨のごく一部)、slowest exchange pool (骨)の3つのプールが想定され、それぞれのプールでの鉛の平均滞留時間は27日、30日、27年と報告⁷⁾されている。rapid~slow exchange poolの鉛(活性化鉛あるいは動員可能鉛)は生体に対する毒性が強い。肝細胞では80%以上がミトコンドリアに分布しているほ

か、血中の鉛の約90%は赤血球、とりわけ膜に結合している。

鉛が血液、肝臓、腎臓などの組織中でどのような化学形で存在しているかは、鉛の移動、分布あるいは毒性の発現と関連して重要である。一般には、蛋白質、脂質、ペプチド、アミノ酸などのリン酸基、COOH基、SH基などを介して結合しているが、近年、分子量1万前後の低分子鉛結合蛋白質の存在が示唆され、今後解明されるべき課題となっている。

排泄は尿と糞便を介して、ごく少量は汗、爪、毛髪、皮膚からも排泄される。微量(5 μg/日以下)は、排泄されずに体内に蓄積する。一般成人の血中鉛量は5~20 μg/dl、体内総鉛量は60~140 mg(日本人男性84 mg、女性76 mg)で、骨に全体の約90%が、残りは大動脈、肝臓、腎臓などの臓器に広く分布し、年齢とともに増加すると考えられている。

B. 発生職場

鉛の粉じんやフェームの出る職場で発生する。最近では、故鉛再生、鉛蓄電池製造、鉛ガラス・鉛釉薬の施釉・焼成、古材などの溶断、解体などの作業における報告が多い。鉛中毒予防規則(鉛則)では、鉛製(精)錬、銅製錬、鉛蓄電池製造、電線製造、鉛合金製造、鉛化合物製造、鉛ライニング、含鉛塗料製造、ハンダ付け、施釉、絵付け、焼入れ、鉛ライニング、含鉛塗料加工品の破砕・溶接・溶断、鉛装置内での作業、印刷、清掃などの作業を鉛業務と定めている。高温処理(500~2,000℃)によるフェームや微細粉じんの発生する作業が特に危険である。

労働省統計によると、1981年における鉛業務対象事業場数は11,287、健康診断対象労働者数153,601、鉛中毒健康診断受診者数127,782人(うち有所見者1.4%、1,778人)、労災補償者数24人となっている。

C. 症状・病理

a. ヘム代謝障害

鉛中毒で最も特徴的なことは、造血系とりわけ赤芽球のヘム代謝の異常が早期に出現することである⁸⁻¹¹⁾。すなわち、鉛は骨髄の赤芽球を強く侵襲してヘム生合成系のいくつかの酵素の機能を障害し中間代謝物質の蓄積をもたらしほか、細胞膜や細胞内小器官膜に作用して器質的かつ機能的障害を惹起する。

骨髄赤芽球系におけるヘム代謝量は、生体全体ヘム代謝の85%以上を占めているが、鉛はこの系に対して図 VII-3のように作用する¹²⁾。まず、δ-アミノレブリン酸脱水酵素(δ-aminolevulinic acid dehydratase: ALA-D)活性を強く阻害して、δ-ALAのポルホビリノゲン(PBG)への転換を障害する。さらに、フェロケラターゼ(ferrochelatase) (または鉄導入酵素)活性を阻害してプロトヘム(protoheme)の生成を低下させる。一方、ALA-synthase (ALA-S)活性を促進してALAを過剰に合成する。その結果、鉛中毒では末梢血ALA-D活性が著明に低下するのをはじめとして、血清および尿中においてALA量が、尿中でコプロポルフィリン(coproporphyrin: COP)量が、赤血球においてプロトポルフィリン(protoporphyrin: PP)量および亜鉛プロトポルフィリン(zinc protoporphyrin: ZnPP)量が中毒の初期よりそれぞれ増加する。晩期あるいは重症では、PBG、ウロポルフィリン(uroporphyrin: URO)量も増加し、ヘモグロビン(hemoglobin: Hb)量は減少する。

これら代謝異常の機序としては、酵素(ALA-D、フェロケラターゼ)への鉛の直接的作用、終末産物(遊離ヘム)を介したフィードバック(ALA-S)、ミトコンドリア機能(膜機能、酸化的リン酸化、鉄代謝など)の障害、赤血球膜機能(浸透圧抵抗、Na⁺・K⁺-ATPase活性など)の障害および腎機能の変化などが相互に関連していると考えられる。

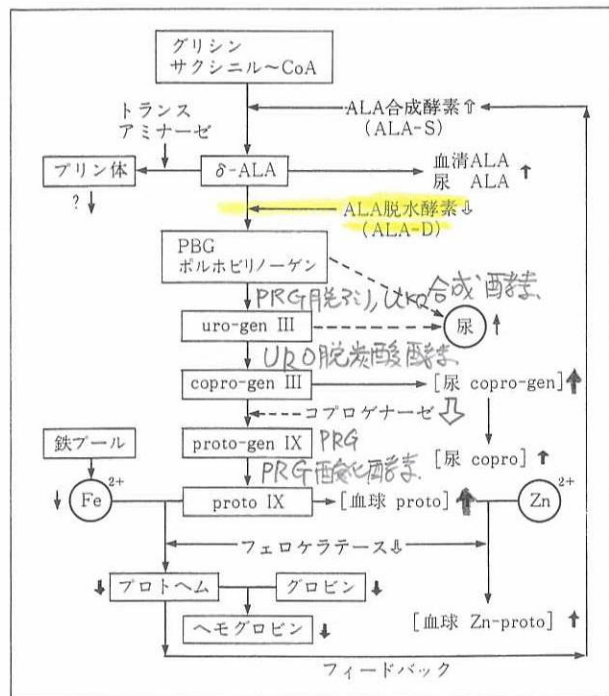


図 VII-3 鉛のポルフィリン・ヘム生成系に及ぼす影響
 ↑↓は量の増減を、↑↓は酵素活性の亢進または低下を示す。

b. 赤血球異常

貧血は古くから鉛中毒の重要な所見とされてきた。最近では、曝露条件や栄養条件が変化したためか、貧血の発現や性状は昔のそれと若干異なる点もあるが、慢性鉛中毒において好塩基斑点赤血球および網赤血球の増加¹³⁾、赤血球寿命の短縮¹⁴⁾、Hb合成の低下^{15,16)}などが起こることは明らかである。貧血の機序として初め鉛による溶血あるいはフェロケラテースの阻害が唱えられたが、実態はそう単純ではなく、現在も不明の点が少なくない。

赤血球寿命は正常時の120~130日から90~100日にまで約20~30日の短縮が起こりうる。赤血球膜のNa⁺・K⁺-ATPase活性の変化、浸透圧抵抗性の増大および膜脆弱性の低下、膜蛋白質・脂質構成の変化などが溶血を惹起し、寿命短縮につながると考えられる^{17,18)}が、詳しい機序は不明である。

網赤血球の増加は反応性の骨髓造血能の亢進であり、好塩基斑点赤血球の出現機序も明らかにされているが、鉛中毒に特異的な所見ではない。鉄代謝の障害も指摘されてきたが詳細はわかっていない¹⁹⁾。

最近、筆者らは、鉛が鉄の細胞への取り込みやミトコンドリア内膜での鉄の還元を障害することによりPPおよびZnPPを増加させ、また鉛が赤血球の成熟を遅延させることなどの結果を得ている^{20,21)}。

c. 神経・腎臓の障害

鉛の高濃度曝露(小児ではより低濃度)によって、脳症、精神障害、知能低下、末梢神経麻痺(伸筋麻痺)、ファンコニー症候群、腎不全など、神経系および腎臓に障害がみられることはよく知られている(四アルキル鉛は特異的に中枢神経系を障害するがここではふれない)^{22,23)}。

神経系障害として、灰白質、基底核などにおけ

る鉛蓄積量の増加、大脳浮腫、血管内皮細胞やグリア細胞の増加、末梢神経障害における節性脱髄や軸索変性などが指摘されている。腎臓においては尿細管障害を主徴とし、近位尿細管のミトコンドリアの膨化や核内封入体の形成がみられる。さらに、間質の線維化、糸球体萎縮へと進行し、アミノ酸尿、糖尿、高リン酸塩尿、高尿酸血症の原因となっている。このような高度の変化は、最近ではまれにしかみられなくなったが、末梢神経伝導速度の低下、筋電図異常、精神活動や行動の異常などの変化は比較的早期(血中鉛量40~50μg/dlのレベル)より発現していることが明らかにされて注目されている。

神経系および腎障害の本態は、鉛によるエネルギー代謝系の障害と密接に関係していると考えられる。

d. 自・他覚症状

自覚症状はほかの症状よりむしろ遅れて、血中鉛50~60μg/100mgあたりから出現する。消化器系の症状が多く、軽度の便秘、食欲不振、上腹部不快感、全身疲労感、脱力感などが最初に訴えられる²⁴⁾。症状が進むと、頑固な便秘や激しい腹痛(鉛疝痛)をきたし、腸閉塞などと誤診される。腹部症状は、鉛による神経伝導性および血管収縮性などの障害やALAなどの代謝物の異常増加による毒性などによって生ずるのではないかと考えられるが、詳細は不明である。また、頭痛、不眠、集中力低下、物忘れ、興奮などの精神障害あるいは筋肉痛、筋脱力感、関節痛、運動麻痺(伸筋麻痺)などの末梢神経症状が現れる。

鉛疝痛や伸筋麻痺は近年著減しているが、それでも今なお遭遇しうる症状である。精神障害はほとんど報告がないが、見逃されている可能性もある。昔からよくいわれている鉛蒼白は、顔面の皮下血管の攣縮によるもので、貧血のためではない。鉛縁は歯肉部の空色~暗青色の着色で硫化鉛が付着したものであるが、口腔衛生の向上で最近あまりみかけなくなった。

D. 量-反応関係

a. 血中鉛(PbB)

鉛中毒における造血系障害をはじめとする量-反応関係(dose-response relationship)を考察するときの“量”としては、PbBが最も優れているとみなされている。生体に吸収された鉛の動的平衡状態を最もよく表し、また体内の活性鉛を推測するのに現在利用しうる指標として最も適当と考えられるからである。

PbBの変動は曝露の状況によって異なる。初めての曝露では、曝露開始後約10時間でピークに達したのち各組織と平衡していく。曝露中止後は曝露強度や曝露期間によるが、週あるいは月の単位で減少する。各種の生体の影響および反応もPbBとの対応でよく研究されている。

b. δ-アミノレブリン酸脱水酵素(ALA-D)

末梢血ALA-D活性は低濃度の鉛によって特異的に阻害される。すなわち、鉛曝露者のALA-D活性は、PbBが約30μg/dlで平均約30%、約50μg/dl PbBで約70%、75μg/dl以上では90%以上が阻害され、PbBとlog ALA-Dは-0.8~-0.9の高い相関を示す²⁵⁾。また成人において、PbB 15μg/dl以下を正常群と考えて、その平均ALA-D活性を100%としたとき、ALA-D活性40%の阻害はPbB約15μg/dlで50%の人に、PbB 40~45μg/dlではほぼ100%の人に認められる。同様に、ALA-D活性70%の阻害はPbB 25~30μg/dlで50%の人に、PbB 65~70μg/dlで95%以上の人に認められると報告²⁶⁾されている。

一般にALA-Dの無作用レベルはPbB 15~20μg/dlとされているが、PbB 10μg/dlでALA-D蛋白の合成増加が起こる²⁷⁾ほか、PbB 10μg/dl以下(平均8.4μg/100ml)の集団でもALA-DとPbBとの間に有意の相関があるとする報告もあり、強いて無作用レベルを設定する意義は乏しい。

308 VII 血液・造血器障害の産業要因

よく知られているように、ALA-Dは末梢血では生理的意義を有しない残存酵素であり、Pbによるその活性低下は生体での障害度を示すものではない。単に血中鉛量に対応する指標で、特に低濃度(約PbB 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下)かつ集団における曝露の指標として、また鉛特異性の検査として実用的価値が高い。

鉛曝露が中止されたあとでも末梢血ALA-D活性はただちに回復しないことから、同活性はたぶん骨髄における赤芽球侵襲鉛量を反映していると推測される。

なお、ALA-D活性の測定は、還元剤、温度処理、pH処理、共存重金属などによって大きく影響を受ける。

c. ALA-U, COP-U

ALA-Uは、PbBが約40~45 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上になると明らかに増加する。集団の5%がALA-U 5 mg/l以上および10 mg/l以上になるPbBレベルはそれぞれ約30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ および35~40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、また50%が5 mg/l以上および10 mg/l以上になるPbBレベルは、50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ および60~65 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と報告²⁰⁾されている。PbB 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ では、約80%および45~50%の人がそれぞれALA-U 5 mg/l以上および10 mg/l以上を示す。

COP-Uも古くから診断や生物学的モニタリングに用いられており、ALA-Uと同様の挙動を示す。COP-Uは腎臓からの排泄においてALAより修飾されやすい²⁰⁾こと、抽出や酸化操作に伴う測定誤差が大きいことなどの理由で、PbBとの相関はALA-Uより小さい。しかし正確に測定されたCOP-Uは、臨床での診断、治療の指標として有用である。ALA-UとCOP-Uの無作用レベルはPbB 35~40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とされている。

d. 赤血球遊離プロトポルフィリン(FEP)

鉛中毒では赤血球中にPPが増加するが、血液から酸性有機溶媒で抽出されるPPをFEP (free erythrocyte protoporphyrin) という。

FEPは、鉄欠乏性貧血および骨髄性プロトポル

フィリン症 (erythropoietic protoporphyria: EPP)でも増加する²⁰⁻³¹⁾。厳密にいうと、鉛中毒と鉄欠乏性貧血では赤血球中に特にZnPPが増加するのに対し、EPPではZnPPは増加しない。その機序は、EPPではフェロケラテース活性が低下し余剰のPPが赤血球に蓄積し、また鉄欠乏性貧血ではフェロケラテース活性は正常であるが基質の二価鉄が不足するためZnPPが生成されるとともに未利用のPPも蓄積する。これに対し、鉛中毒ではフェロケラテース活性は軽度に低下するが、一方で三価鉄の二価鉄への還元も鉛で阻害されて二価鉄が減少し、相対的に多量存在するZn²⁺がフェロケラテースの基質となってZnPPが酵素的に生成される。さらに鉛中毒ではPP自体も過剰に生成されており、その結果PPとZnPPが蓄積するものと筆者らは推測している^{20,21,32)}。したがって、鉛中毒の初めはZnPPがPPより高率で増加するが、さらに進行して亜鉛プールが底をつくとZnPPの増加は鈍化しPPのみが増加し、フェロケラテースの阻害もより高度になってHb合成の抑制がますます強くなるものと考えられる。

FEPの増加は、鉛によるALA-D活性に次いで敏感で、PbB 30~40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から増加し、PbB約50~90 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の間で指数的に増加する³³⁾。鉛非曝露者のFEP平均値は25~40 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$ (95%上限約80 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$)、PbB 50~60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ではFEPは200~300 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$ に達し、500 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$ を超えるケースも少なくない³³⁻³⁶⁾。このFEPの増加は、赤血球寿命との関係で曝露開始後5~50日ごろからゆっくり始まり、30~40週で定常状態に達する。曝露が中止されても数十週間かけて減少していく。このためFEPは慢性鉛中毒の指標として優れている。

スクリーニングレベルについてはまだ合意がないが、100または150 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$ をスクリーニングレベルに、200 $\mu\text{g}/\text{dl}\cdot\text{pcv}$ を中毒判定レベル (ACGIHはZnPPとして250 $\mu\text{g}/\text{dl}$ erythrocytesをwarning level)とする提案がある。

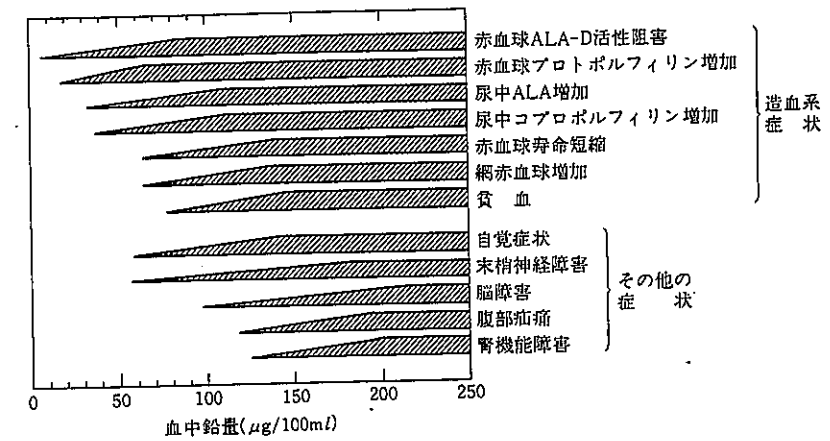


図 VII-4 血中鉛量と症状発現の関係

斜線の部分の濃度域で発症する。

(Hembergs, S.: Biochemical, subclinical and clinical responses to lead and their relation to different exposure levels, as indicated by the concentration of lead in blood. Nordberg, G. F. ed.: Effects and Dose-response Relationships of Toxic Metals, p. 404, Elsevier Scientific Pub., Amsterdam, 1976 より)

e. ヘモグロビン(Hb), 赤血球寿命

鉛中毒の臨床所見として貧血が第1にあげられるにもかかわらず、実際にはHbレベルの低下は軽度で、PbBとの相関は認められていない。これは、Hbは本来個人差が大きいことと、ほとんど断面調査であることによる。しかし前向き調査では、Hbが曝露前に対して曝露後に有意に低下し、また曝露中止によって回復している^{13,37)}。

Hbの変化は2~3カ月(急性では2~3週間)でPbB約50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から観察されるが、PbB約80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ でもHbレベルは10~13 g/dlのことが多い。臨床的には、絶対値でなく経時的な差に注目すべきであろう。赤血球寿命の短縮は少なくともPbB 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上でないと思起らないと思われる。

以上をまとめると図VII-4のように考えてよいであろう。ただし、貧血およびその他の症状についてはその基準あるいは定義が不明であるが、PbBがこの図よりさらに10~20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 低濃度のレベルから(腹部痙攣ではPbB 40~50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ レベルから)出現する場合も十分ありうることに留意すべきである。

E. 診断・治療

鉛曝露歴の調査、問診、PbB, PbU, ALA-U, COP-U, FEP, ALA-D活性, Hb, Ht, 赤血球数, 自覚症状, 他覚所見などから総合的に診断する。必要によりCaNa₂EDTAによる鉛誘発試験, 末梢神経伝導速度, 筋電図, 脳波あるいは作業環境測定などを実施する。たいていの場合、曝露歴, PbB(またはPbU), ALA-U(またはCOP-U, FEP), Hb(またはHt, 赤血球数), 自・他覚所見の5項目で診断しうる。

労働者の場合は労災認定基準を参考にする。認定基準(昭和46年基発550)の要点は、

- A. (a) 自・他覚症状2種以上
- (b) COP-U 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上またはALA-U 6 mg/l以上
- (c) PbB 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上またはPbU 150 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上
- の(a)~(c)すべてに該当
- B. (a) Hb 12.5 (11.0) g/dl または全血比重 1.053 (1.050), または赤血球数 420 (370) 万個/mm³ [以上すべて男子(女子)] の

基準未滿

(b) COP-U $150 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上または ALA-U $6 \text{ mg}/\text{l}$ 以上

の(a), (b)ともに該当

C. 鉛による伸筋麻痺

のA~Cのいずれか1つに該当すること、となっている。

最近検査法も向上し、量-反応関係もかなり解明されているので、この基準に厳密に適合しなくてもほかに合理的な証拠があれば中毒と診断してよい。

有所見者対策としては、臨床レベルの中毒もしくはそれに近い所見を有する者は、まず非鉛作業に配置転換する。鉛職場から完全に離脱させれば、それだけで特別な治療をしなくても血中鉛レベルや症状の改善がみられる。曝露の中止が、治療の前提条件として不可欠である。

治療は、 CaNa_2EDTA による除鉛が有効である。通常、1回1~2gを5%ブドウ糖300~500mlに溶かし、3~8時間かけて静脈内に点滴投与する。限度は、1時間あたり30~40mg/kg、1日最高80mg/kg、1週間最高400mg/kgであるとされ、これより多量または急速に投与すると腎障害などのおそれがある。1~5日間連続投与し、5~7日休薬する。投与期間中は、全尿をプールして尿中排泄量をチェックし、血清イオンの変動、腎障害などの副作用、ショック症状などに注意する。

CaNa_2EDTA 内服薬、ベニシラミン、クエン酸塩なども除鉛剤として用いられる。まれに、“予防”と称してEDTA内服薬を服用させている事業所があるが、厳禁すべきである。腹部疝痛には、一般の鎮痛(痙)薬を使用するが、Ca拮抗剤が著効を呈したという報告³⁸⁾がある。

F. 事例

大企業からの鉛中毒は最近ほとんど報告されないが、バッテリー製造、故鉛再生、陶磁器製造などを行う小・零細事業場からの事例は多く報

告³⁹⁻⁴⁶⁾されている。

以下、主に自験例のいくつかを紹介する。

a. 鉛蓄電池組立工の中毒

〔作業・環境条件〕 親企業で鉛インゴット→鉛粉製造→混合・ペースト化→極板充填→熟成までを行ったのち、その後の極板切断→極板積重ね→槽入れ→極板のハンダ付け→仕上→充電・出荷の工程で多量少量生産しているバッテリー組立小工場では患者の発生をみた。

患者が集中した極板のハンダ付け(溶接)作業は、極板を直径約1cm、長さ約50cmの棒状ハンダでガスバーナーによって溶接する作業で、作業員1人1日あたり300~400個(ハンダ使用量約25~30kg)を組み立てていた。鉛フュームの発生が多く、局所排気装置も不完全であったため、現在のB測定に近い作業員近傍での気中鉛濃度は、A社で平均 $0.402 \text{ mg}/\text{m}^3$ (最低値 0.132 ~最大値 0.678 , 測定点 $n=4$)、B社で $0.377 \text{ mg}/\text{m}^3$ (0.107 ~ 0.702 , $n=4$)を示し、いずれも当時の許容濃度を大きく超えていた。

〔症例・健康管理〕 A社は従業員数:男性36人、女性28人、鉛作業員:男性20人、女性23人、特殊健康診断結果:異常なし28人、要経過観察7人、要治療8人、B社は(Aと同順で)84・41、60・34、62・22・7(未検3)であった。要治療者はすべて極板ハンダ溶接工で、検査成績を表VII-3(A社症例1~5, B社症例6~9)に、症例1の治療経過を図VII-5に示す。

症例1は、治療開始6カ月前に鉛中毒と診断し、非鉛業務に配置転換した。診断時の検査成績は、PbU $309 \mu\text{g}/\text{l}$ (比重1.024, 3回検査の平均、以下同)、ALA-U $32.7 \text{ mg}/\text{l}$, COP-U $667 \mu\text{g}/\text{l}$, Hb 12.8 , Ht 39.0% , 赤血球数458万であった。治療はEDTA錠の経口投与で2クール実施した。治療開始後36週目より鉛業務に復帰(局排改善, 特級マスク装着するも鉛曝露否定できず), さらに110週まで経過を観察した。治療開始54週目(復職後18週)の成績はPbU101(単位は前に同), ALA-U 28.8 , COP-U 143 , Hb 14.4 , Ht 44.5 , 104週後(同68週)にはPbU188(PbB $100 \mu\text{g}/\text{dl}$), ALA-U 23.5 , COP-U 623 , Hb 14.3 , Ht 41.5 , 赤血球469となり、再度非鉛業務に配置転換となった。

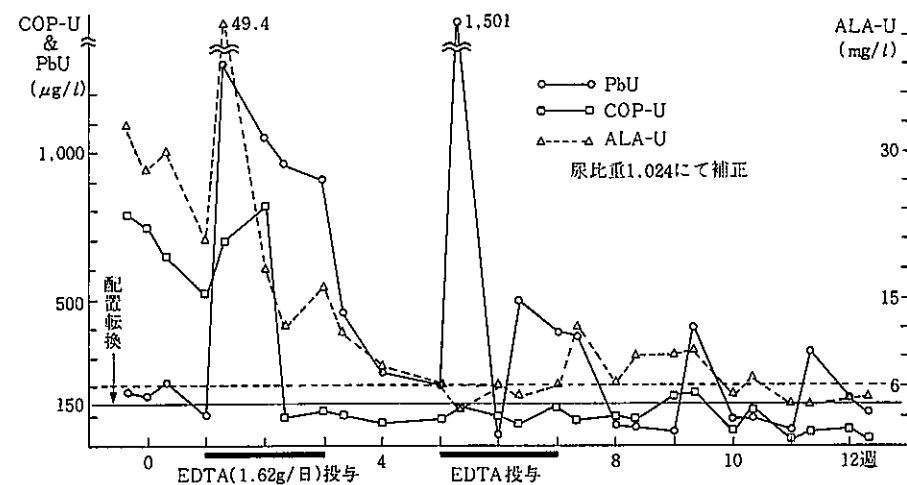
健康管理は、中毒者には配置転換, 通院治療, 全体に対し衛生教育(鉛中毒, マスク, 作業方法, 環

表VII-3 鉛中毒患者の初診時(EDTA投与前)の成績

症例	年齢・性別	経験年数(年月)	自・他覚症状	貧血*	PbU** ($\mu\text{g}/\text{l}$)	COP-U ($\mu\text{g}/\text{l}$)	ALA-U ($\mu\text{g}/\text{l}$)
1	23 男	6.6	蒼白(+), 立ちくらみ(±)	+	172(119~222)	631(518~ 730)	26.9(20.9~30.9)
2	23 男	6.3	倦怠感(±)	-	155(137~180)	603(228~ 970)	20.0(10.7~20.8)
3	18 男	3.6	胃腸不調(±), めまい(±)	+	111(43~173)	434(258~ 749)	12.9(8.6~15.7)
4	28 女	12.6	蒼白(±)	+	167(81~260)	627(491~ 699)	20.7(14.7~24.1)
5	34 女	4.0	蒼白(±)	+	209(141~309)	435(278~ 702)	15.7(9.3~23.1)
6	33 男	8.0	蒼白(±), 腹痛(+), 倦怠感(±), 把握低下(±)	-	150(118~188)	492(426~ 602)	13.9(12.6~14.9)
7	35 男	7.6	蒼白(+)	+	182(95~294)	563(351~ 730)	20.8(14.5~25.5)
8	26 男	5.0	蒼白(±)	+	175(150~189)	726(492~ 853)	26.7(13.4~33.6)
9	31 男	6.0	易疲労(+)	-	98(83~105)	566(330~ 814)	16.4(9.5~26.0)
10	28 男	12.0	腹部疝痛, 便秘, 倦怠感, 蒼白など(±)	+	103(95~106)	693(640~ 722)	16.7(14.5~20.2)
11	27 男	4.0	蒼白(±), 腹痛(±), 不眠(+)	+	69(50~ 81)	564(523~ 615)	16.4(12.5~20.5)
12	34 男	0.8	蒼白(+), 下腹部痛(+), 倦怠感(+), 握力低下(+)	-	192(105~285)	106(31~ 194)	15.5(9.9~19.8)
13	47 男	3.0	蒼白(±), 倦怠感(+), 視力(立体感)違和(+)	+	194(120~244)	1319(1287~1375)	42.4(34.8~51.1)
14	30 男	1.3	腹部疝痛, 食欲不振, 倦怠感など(+), 蒼白(±)	+	112(94~126)	459(387~ 576)	10.5(9.8~11.2)
15	40 男	0.5	易疲労(+), 食欲不振(+), 蒼白(±), 下痢(±)	-	100(69~148)	147(40~ 296)	8.3(4.6~14.7)

* Hb男子12.5(女子11.0)未滿。

** PbU, COP-U, ALA-Uは1週間に3回測定し、比重補正(1.024)した値の平均値(最小-最大)を示す。



図VII-5 表VII-1の症例1の治療経過

境保全などの内容を全従業員、管理職、組合幹部別に各年1回、親企業と共同での作業環境・局所排気装置の改善, 特殊健康診断(全員精検年2回, 有所見者1~3ヵ月ごと)を行った。

以上は、1973~75年の状況であるが、その後環境改善などが行われ事業主の努力もあって、現在は著明に改善している。しかし残業時間が長くなれば、有所見者が明らかに増加するなど、鉛曝露レベルは

なお許容濃度前後にとどまっている。

b. 鉛ガラス粉施釉焼成工の中毒

〔作業・環境条件〕 小型抵抗器をホーロー仕上加工する工程の鉛ガラス粉末の施釉ならびに焼成の作業で、作業者は小指～示指大円筒型の抵抗器に45%鉛ガラス粉（顔料を含み使用量は推定1日1人あたり約5kg）をふりかけて立型電気炉（約800℃）で焼成するが、鉛フェームが上昇する炉上に顔を近づけて製品の出し入れを行うため多量の鉛フェームを吸入して発病した。

局所排気のフード（側方型と天蓋型の折衷型）は、施釉槽および炉上の斜上約50cmに設置され、制御風速は平均でそれぞれ0.5、1.4m/秒であったが、作業員周辺での気中鉛濃度は、平均1.118mg/m³（0.329～3.819, n=7）と異常に高かった。さらに、経営者の無理解、作業環境、作業量、作業方法、労務管理、賃金（半出来高制）、保健衛生設備、局所排気装置の性能保守などに多くの欠陥が認められた。

〔症例・健康管理〕 従業員数：男性45人、女性15人、鉛作業員：男性18人、女性なし、特健結果：異常なし5人、要経過観察7人、要治療6人。患者は立炉の施釉焼成工に限られ、同じ作業でも横炉での作業員の発病はなかった。開業医である工場医が行政当局に告発して明るみにしたが、患者の大部分は一見してそれとわかる鉛顔貌を呈し、作業開始後3～6カ月で腹痛、倦怠感などを訴えていたことが

判明した。

表VII-3の症例10～15に検査成績を示す。6人とも他院に1～2カ月入院治療後、筆者らの管理に移行したが、鉛関係の検査は入院前より筆者らが行った。症例10は、就労開始後8年目に腹部疼痛、便秘、頭痛などを訴え、Hb8.7、Ht27、赤血球283、好塩基斑点赤血球14‰、就労後9.5年でCOP-U775、11年目にPbB83.2、PbU280、Hb9.6などとなり、工場医にEDTA錠投与を受け、12年目にPbB43、PbU106、ALA-U20.2、COP-U716、Hb10.5、Ht30、赤血球305、好塩基斑点赤血球4、全血比重1.049の所見で他院に入院し、EDTA点滴を4クール（3日×4）受けて2カ月後に退院した。鉛業務は入院時以来行っていない。退院24カ月後（就労14年後）の成績はPbB51、PbU98、ALA-U10.6、COP-U218、Hb15.1、Ht45、赤血球483で非鉛業務就労中である。

健康管理は鉛蓄電池工場でのそれとほぼ同じであったが、事業主が消極的であったため労働基準監督署、健康管理機関、事業主の三者で覚書きを交換し、タイムスケジュールを定めて半強制的に約5年間にわたって行った。

c. 故鉛再生工の中毒

〔作業・環境条件〕 廃棄バッテリーから鉛インゴットを月産100トン以上製造するいわゆる故鉛再生工場は、全国でおよそ20社ほどあるという。そのうちの4～5社については高い鉛曝露や中毒の発生

表VII-5 故鉛再生精錬工(男性)の症例

症例	年齢	曝露月数	PbB (μg/dl)	PbU (μg/l)	ALA-U (mg/l)	COP-U (μg/l)	Hb (g/dl)	自・他覚症状、経過
1	24	13(卅)*	入院時 89	357	58.6	1,203	11.8	腹痛、便秘、全身倦怠感(ともに±～+), 鉛縁(+), 好塩基斑点赤血球12‰, 肝・腎・末梢神経異常なし。EDTA(2g×5,×3)投与後25日間鉛合計23.4mg排泄
			加療3カ月後 50	68	4.4	70	15.6	
2	36	20(卅) 11(±)	入院時 73	-	-	-	13.0	腹痛(+, 約1年), 腹痛2週持続後腹痛発作(4日持続)で入院。ただちにEDTA(2g×5,×5)投与。肝・腎異常なし。PbBは加療3カ月後も40μg/dl持続
			加療3カ月後 41	60	5.0	55	15.8	
3	29	5(卅) 2(±) 1(-)	就労5カ月後 71	257	32.0	737	15.6	就労7カ月ごろより全身倦怠、便秘、さらに1カ月病休の後に腹痛、手指振戦、握力低下で入院。入院直後より腹痛発作が2日間持続、20日間観察後EDTA投与開始。PbBは71→43→73→51と変動
			就労8カ月後(入院時) 73	229	19.9	588	14.7	

* ()内：卅～卅は精錬作業、±は他作業、-は病休（小川らの報告⁴⁷⁾より筆者要約）。

が報告されているが、実態不明の工場も多い。本例は、中小企業巡回特殊健診が契機となって4人の患者の発見⁴⁷⁾をみた工場の4年後の実状である。患者はただちに専門医の治療に移され、工場は労働基準監督署が、従業員の健康診断などは前述の専門医がそれぞれ監督指導にあたった。

工程は、故バッテリー解体（鉛粉、酸廃液飛散）→フォークリフトによる故鉛材などの運搬→溶解・精錬（堅炉1基、鉛フェーム・鉛粉じんなど発散大）→鋳造→出荷の順で、ほかに煙粉（鉛約65%）のプレス処理、排煙施設（サイクロン、バッグフィルター、スプレーウォッシャー付）などの保守修理の作業がある。従業員32人中、溶解精錬工約10人（炉は5日連続、1休、1保守、3組3交代制）、解体・プレス・保守の作業員12人（常日勤）。

工場は36×48mの大きさに山間に立地するも、炉局排および排煙施設、その他の設備や作業方法、レイアウト、路面などすべての点で不良箇所が目だった。気中鉛量は、外部測定機関の測定では幾何平均値0.085mg/m³（幾何標準偏差2.14, n=17, 炉周辺の9測定点中5点で0.10mg/m³を超え最大0.32mg/m³）、また4年前の測定では炉周辺で0.333mg/m³（4.15, n不明、工場全体で0.17～0.88mg/m³）を示した。環境は4年間にわずかながら改められ、保護具の装着も普及したがなお不備が多い。

〔健康・診断成績〕 最近4年間に某機関某医により定期的（有所見者は1～3カ月ごと）に特健が実施された。最近の成績を表VII-4に示す。精錬工10

人中4人は新たに管理C（精錬業務禁止、EDTA投与せず観察中）、管理B6人、解体工その他12人中9人が管理B、3人が管理Aとなっており、悪化・再発が懸念されるが、管理上問題があって現在は観察が中断されている。

なお、最初の4例の患者の発見と治療にあたった小川らは、臨床上きわめて興味ある知見を報告⁴⁷⁾している。その一部を表VII-5に示したが、PbB50μg/dlレベルで典型的な腹部疼痛がみられるとして注意を喚起している。（徳永力雄）

表VII-4 故鉛再生工の検査成績

職 種	精 錬 工	解 体 工 ・ 他	計
人 数	10	12	22
年 齢 (歳)	48±11* (26～61)	48±11 (29～62)	48±11 (26～62)
経験年数 (年)	4.1±3.5 (0.1～10.0)	4.4±4.7 (0.1～16.0)	4.2±4.0 (0.1～16.0)
ALA-U (mg/l)	27.8±25.9 (2.7～74.2)	17.3±17.7 (4.1～64.1)	22.1±21.9 (2.7～74.2)
COP-U (μg/l)	653±552 (71～1,840)	278±190 (106～743)	448±440 (71～1,840)
PbU (μg/l)	217±98 (84～363)	127±73 (47～325)	168±95 (47～363)
PbB (μg/dl)	61±20 (34～96)	55±15 (19～69)	58±17 (19～96)
Hb (g/dl)	13.4±1.6 (11.3～16.0)	14.9±1.3 (13.1～17.2)	14.2±1.6 (11.1～17.2)

* 算術平均±標準偏差、尿の値は比重1.024にて補修。（徳永、小川・他：未発表資料より）

3. ベンゼン

ベンゼンによって再生不良性貧血が生じることは、1897年のSantessenの4死亡例の報告以来知られており、その強い骨髄障害作用のために、有機溶剤などとしての開放状態での使用の中止が、1971年のILO総会で勧告された。このため、わが国でも現在は、合成化学原料以外には産業的にほとんど使われていない。

しかし、ベンゼンの使用が密閉系に限られたとしても、ガソリン中には平均0.8%のベンゼンが含まれており、またたばこの煙、すべての不完全



臨床産業医学全書 2.2

産業内科学 血液・造血器系/腎・尿路・生殖器系 定価 23,000 円

1988年7月5日 第1版第1刷発行

編集者 安部 英

牛尾 耕一

大橋 辰哉

原 一郎

吉田 修

野見山 一生

発行者 三浦 裕士

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113 東京都文京区本駒込 1-7-10

電話 (03) 944-3141 (編集)・3143 (販売)

郵便振替番号 東京 9-13816

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

印刷・第一印刷所/製本・覆本製本

©Itsuro Sobue, et al. 1988. Printed in Japan [検印廃止]

本書内容を無断で複写・複製・転載すると著作権・出版権の侵害となることがありますのでご注意ください。